

**Die Prüfung der Leberfunktion
beim Neugeborenen mittels einer Mikro-
methode des Bromsulphalein-Testes**

Franz Fackler

Druck: **ANNELIESE SCHUBERT** - München 5, Corneliusstr. 21 - Tel. 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

Die Prüfung der Leberfunktion beim Neugeborenen
mittels einer Mikromethode des Bromsulphalein-

Testes

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Franz Fackler

aus

Warmisried

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. G. MARTIUS
Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: **13. JUNI 1958**

Meinen lieben Eltern

Die Prüfung der Leberfunktion beim Neugeborenen mittels
einer Mikromethode des Bromsulphalein-Testes.

	Seite
A. Einleitung	7
B. Chemie und Pharmakologie	8
C. Literaturbesprechung	
1. Erläuterungen zur Bromsulphalein-Probe	8
2. Probleme zur Durchführung und Auswertung des Testes	10
D. Eigene Untersuchungen	17
1. Methodik	17
2. Eigene Ergebnisse	21
E. Diskussion	28
1. Kritische Betrachtung der verschiedenen Auswertungsmöglichkeiten des BS-Testes	28
2. Aufstellung der Normalwerte und Diskussion der eigenen Ergebnisse	30
3. Kurze Erörterungen über die Aetiologie des physiologischen Icterus neonatorum im Zusammenhang mit den eigenen Untersuchungen.	33
F. Zusammenfassung	36
G. Literaturverzeichnis	

A. Einleitung

Die Bromsulphalein-Probe hat sich seit ihrer Entwicklung durch ROSENTHAL u. WHITE (31) im Jahre 1924 als eine sehr brauchbare Methode zur Leberfunktionsprüfung erwiesen. Der BS-Test ist eine Chromodiagnostik der Leber und beruht auf der Beobachtung, daß der Farbstoff in der Leber eliminiert und in die Galle ausgeschieden wird. Die intakte Leber scheidet den Farbstoff rasch aus, während bei Lebererkrankungen eine jeweils mehr oder weniger große Farbstoffretention im Blut nachweisbar ist. In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß das Bromsulphalein in hohem Maße leberspezifisch ist und dieses nach zirkulatorischer Blockade der Leber in hohen Konzentrationen im Blut zurückgehalten wird. Seine Brauchbarkeit zur Erfassung von Leberparenchymschäden steht daher außer Zweifel.

Gerade seine hohe Leberspezifität verleiht dem BS-Test die Vorrangstellung gegenüber anderen Leberfunktionsproben. Die Serolabilitätsteste erfassen beispielsweise nur den Eiweißstoffwechsel der Leber, der nur eine Teilleistung der Leber darstellt. Auch Untersuchungen, die besonders die Störung des Bilirubinstoffwechsels betreffen, haben ebenfalls nicht in gewünschtem Grade Spezifität. Nach theoretischen Überlegungen müßte die Galaktosebelastung am ehesten Schlüsse auf die Leberfunktion zulassen, jedoch erwies sich diese als zu wenig empfindlich. Somit konnte übereinstimmend von allen Autoren festgestellt werden, daß auf Grund ihrer grossen Empfindlichkeit die Bromsulphalein - Probe am geeignetsten ist, Lebererkrankungen aufzudecken, die auf Grund der klinischen Beobachtung nicht ohne weiteres erkannt werden können.

Die Überlegenheit der Farbstoffprobe mit Bromsulphalein zeigt sich besonders bei Vergleichsuntersuchungen mit anderen Methoden der Leberfunktionsprüfung. Eine Ausnahme schien zunächst lediglich die Prontosil-Probe zu machen, die nach SIEDE u. SCHNEIDER (33) in 10,5 % der Fälle mehr positiv Resultate lieferte als der vergleichsweise angewandte BS-Test. Diese besseren Ergebnisse sind jedoch, gemessen an der zulässigen Zufallsdifferenz, nicht statistisch gesichert (WACHSMUTH) (37).

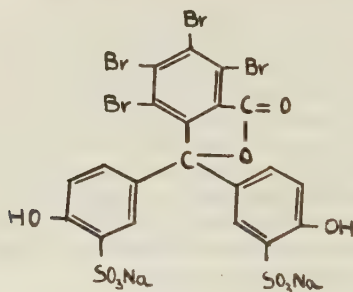
Um die Methodik des Testes zu verfeinern, zu vereinfachen oder zu verbessern, sind im Laufe der Zeit mehrere Modifikationen mitgeteilt worden. In diesen Arbeiten wurde gezeigt, daß die Probe sowohl in der Klinik als auch in der Praxis anwendbar ist. Die einfache Durchführung des Testes erlaubt es, die BS-Probe in die Reihe der routinemäßigen Untersuchungen der ärztlichen Praxis aufzunehmen. Auch in der Kinderheilkunde hat diese Untersuchung bereits Eingang gefunden. Sie bereitet jedoch beim Neugeborenen noch Schwierigkeiten, da die wiederholte Abnahme von größeren Blutmengen, wie sie für die BS-Probe im allgemeinen erforderlich ist, beim Neugeborenen nicht ohne Bedenken vorgenommen werden kann.

Es wurde daher die Aufgabe gestellt, eine weitere Methodik zu entwickeln, die eine Leberfunktionsprüfung beim Neugeborenen ermöglicht. Die Auswertung der Probe soll so vorgenommen werden, daß man vergleichende Betrachtungen über die Leberfunktion von Erwachsenen und Neugeborenen ohne Umrechnung anstellen kann.

Außerdem wird versucht, an Hand der Ergebnisse über Fragen der Leberphysiologie zu diskutieren und in diesem Zusammenhang soll auch die Aetiologie des Icterus neonatorum aufgezeigt werden.

B. Chemie und Pharmakologie

Bromsulphalein ist Phenoltetrabromphthaleindinatriumsulfonat in haltbarer wässriger Lösung. Eine Ampulle enthält 0,5 gr in 10 ccm. Bromsulphalein hat folgende Strukturformel:



Das Molekulargewicht von Bromsulphalein beträgt 838,0; der p_h - Bereich der Lösung liegt zwischen 4,5 $\pm$ 5,5. Bromsulphalein ist, selbst in Mengen von 100 mg pro kg Körpergewicht, für den Organismus unschädlich. Seine selektive Ausscheidung durch die Leber wird von jeder quantitativen Schädigung der Leberparenchymfunktion beeinflusst. Zwischen dem Grad des Parenchymausfalls und der Menge des nicht ausgeschiedenen Bromsulphalein besteht nach Tierversuchen eine direkte Beziehung. Unter normalen Bedingungen erscheint Bromsulphalein schon wenige Minuten nach der intravenösen Injektion in der Galle. Durch diese wird es innerhalb einer Stunde zu etwa 80% ausgeschieden, der Rest im Laufe der folgenden Stunde. Die Nieren scheiden Bromsulphalein nicht oder höchstens nur bis zu 0,5 % der zugeführten Menge aus.

C. Literaturbesprechung

1. Erläuterungen zur Bromsulphalein - Probe

Die Leber besitzt die Fähigkeit, gewisse Farbstoffe aus dem Blut zu eliminieren. Der Ausscheidungsmechanismus ist abhängig von der Funktions-

tüchtigkeit der Leber. Ist nun der injizierte Farbstoff in hohem Maße lebergängig, so kann man durch die Bestimmung der Ausscheidungsmenge pro Zeiteinheit die Lebertätigkeit prüfen. Da man die Ausscheidungsmenge nicht direkt in der Galle erfassen kann, wird die Wirksamkeit der Elimination auf dem Umweg über die Bestimmung der absinkenden Blutserumskonzentration gemessen. Ausgehend von der Tatsache, daß die Entfernung des Farbstoffes fast ausschließlich von der Leber bewirkt wird, können wir in diesem Falle von einer hepatischen Clearance sprechen. Unter der hepatischen Clearance eines Stoffes versteht man dasjenige Plasmavolumen, welches pro Zeiteinheit (Minuten) durch die Tätigkeit der Leber von eben diesem Stoff befreit wird. Die Menge des entfernten Farbstoffes wird also im wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt: Einerseits durch die Wirksamkeit des Ausscheidungsmechanismus, andererseits durch den Blutstrom, der pro Zeiteinheit durch die Leber fließt.

Außerdem setzt die exakte Beurteilung der Bromsulphaleinprobe eine genaue Kenntnis aller Störungsfaktoren voraus. Dies bezieht sich vor allen Dingen auf die Fehlerquellen, die extrahepatischer Natur sind. In den Vordergrund dieser Betrachtung soll die im Schrifttum so häufig diskutierte Bedeutung des Retikulo-Endothelialen Systems (=RES) gestellt werden. Durch gewisse Versuchsanordnungen wurde verschiedentlich versucht, den Anteil der Eliminierung durch extrahepatische Faktoren nachzuweisen. KLEIN u. LEVINSON (21) beobachteten bei Versuchstieren eine verzögerte BS-Ausscheidung, wenn die RES-Zellen durch eine vorausgegangene Injektion von indischer Tinte blockiert wurden oder wenn man funktionierende RES-Zellen auf dem Wege der Splenektomie entfernte. Diese Versuchsanordnung dürfte nicht ganz geeignet sein, um den Anteil der extrahepatischen Faktoren zu messen. Auf der einen Seite ist es einleuchtend, daß mit der Blockierung der RES-Zellen auch die Kupfferschen Sternzellen betroffen werden, die bekanntlich maßgebend am Ausscheidungsmechanismus der Leber beteiligt sind. Auf der anderen Seite könnte eine Kreislaufumstellung, die durch die Splenektomie hervorgerufen wird, zu veränderten Ausscheidungswerten führen. Die verzögerten Ausscheidungen in den genannten Versuchsanordnungen beruhen also im wesentlichen nicht auf extrahepatischen Faktoren.

OBRINSKY (29) mißt der Tätigkeit der Kupfferschen Sternzellen bei der Farbstoffeliminierung durch die Leber eine große Bedeutung bei. Er ist der Ansicht, daß die Kupfferschen Sternzellen die Aufnahme des Farbstoffes aus dem Blut besorgen, während in den Leberzellen die eigentliche Elimination vorsich geht. Auch die verzögerte Ausscheidung von Bromsulphalein bei splenektomierten Tieren kann nicht ausschließlich als eine Folge des Ausfalles von RES-Zellen angesprochen werden. Vielmehr wird die Aufnahme von Bromsulphalein beeinträchtigt durch die so verminderte Pfortader-Zirkulation. Demgegenüber konnten COHN, LEVINE und STREICHER (8) nachweisen, daß Tiere ohne Leberbeteiligung Bromsulphalein ausscheiden können. Sie stellten dabei fest, daß ein großer Anteil des Farbstoffes von den peripheren Geweben aufgenommen wurde. Im ganzen gesehen sind alle diese Faktoren von untergeordneter Bedeutung. Alle Autoren stimmen darin überein, daß unter den Bedingungen der klinischen Durchführung des Testes die Leber die maßgebende Rolle bei der BS-Ausscheidung spielt.

Der Verlauf des BS-Testes scheint in gewissem Maße abhängig zu sein von der Bindung des Farbstoffes an die Serum-Eiweißkörper. BENNHOLD und Mitarbeiter (3) haben gezeigt, daß durch die Eiweißbindung des Farbstoffes der gezielte Transport zur Leber gewährleistet ist, während die nierengängigen Substanzen eine mehr lockere Gleichgewichtsbindung aufweisen. Bei schwerer Dysproteinaemie, respektive bei Hypalbuminaemie muß deshalb diesem extrahepatischen Faktor bei der Bewertung des Testes Beachtung geschenkt werden. Bei nephrosekranken Patienten beobachteten BRAUN, MEX u. PEZOLD (6) eine pathologische BS-Retention, die sie durch die gleichzeitig bestehende Dysproteinaemie zu erklären suchten. Im Gegensatz dazu haben PANTLEN u. RUPPEL (30) bei der Lebercirrhose eine im Verhältnis zur Schwere der Krankheit niedrigere BS-Retention festgestellt. Gleichzeitig fanden sie in diesen Fällen eine beträchtliche BS-Ausscheidung im Harn, die bis zu 15% des injizierten Farbstoffes betrug. Nach ihrer Ansicht ist möglicherweise eine Hypalbuminaemie dafür verantwortlich zu machen, die eine unvollständige Bindung des Farbstoffes an die Serumalbumine zur Folge hat. Auf diese Möglichkeit weisen besonders die papierelektrophoretischen Untersuchungen von BRAUN, MEX u. PEZOLD (6) hin, die das Vorkommen von nichteiweißgebundenem Bromsulphalein in Seren mit niedrigem Albumingehalt festgestellt haben. VOGT u. STEHR (36) haben bei gesunden Säuglingen nur 0,5 - 0,8% der injizierten BS-Menge im Urin nachweisen können. Der weitaus größte Teil hiervon erschien erst 30 Minuten nach der Injektion in dem durch Dauerkatheter gewonnenen Harn.

Ein enterohepatischer Kreislauf spielt nach Angaben einiger Autoren nur eine untergeordnete Rolle. Es konnte sogar nachgewiesen werden, daß der Farbstoff im Magendarmkanal durch das Bacterium subtilis und nichtpathogene Korynebakterien zerstört wird. DOST (9) dagegen sieht in der Rückresorption des Bromsulphaleins aus dem Darm eine bedeutende Phase der Ausscheidung. Dagegen haben BRAUN, MEX, u. PEZOLD (6) beobachtet, daß ein enterohepatischer BS-Kreislauf nicht vorliegt, oder doch zumindest für die Verweildauer des Farbstoffes von geringer Bedeutung ist.

Wie bereits oben angedeutet, ist die Durchblutungskapazität der Leber für die BS-Elimination von großer Bedeutung. Bei Kreislaufstörungen soll daher der BS-Test mit Vorsicht beurteilt werden, da parallel mit dem Herzminutenvolumen die Leberdurchblutung absinkt. In besonders hohem Maße scheint deshalb der Test von Änderungen der Größe der Leberdurchblutung abzuhängen.

2. Probleme zur Durchführung und Auswertung des Testes

Seit ihrer ersten Beschreibung im Jahre 1924 hat die Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphalein wiederholt kleinere Umwandlungen erfahren. Während ROSENTHAL u. WHITE (31) 2 mg/kg Körpergewicht injizierten, werden heute nach MAC DONALD (23) 5 mg/kg verwendet. KESSEL, KÖRTKE u. PEZOLD (20) empfehlen neuerdings sogar die Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht, um die extrahepatische "Schwundrate" möglichst klein zu halten. Mit der gleichen Dosis arbeiteten KAKIZAKI u. SATO (18) und

konnten mit der Leberbiopsie beweisen, daß die Dosiserhöhung den Test verfeinert.

Diskrepanzen bestehen außerdem über den Zeitpunkt der Blutentnahmen, die Bestimmung und Registrierung der Farbstoffelimination, die Definition des Normalwertes und somit die Bewertung und klinische Bedeutung des Testes. All diese Fragen sind in erster Linie abhängig von der Wahl der Auswertungsmethode. MAC DONALD u. FREY (12) schlugen vor, die Blutentnahme nach 3 und 45 Minuten vorzunehmen und zogen den 45-Minuten-Retentionswert zur Beurteilung der Leberfunktion heran. Dieser Vorschlag wurde von verschiedenen Autoren abgeändert und zwar derart, daß außer den genannten zwei Bestimmungszeiten noch mehrere gefordert wurden. PEZOLD (6) machte den Einwand, daß der Grenzwert der nach 45 Minuten zwischen 5 u. 0% liegen soll, zu ungenau sei, und schlug daher den 60-Minuten-Wert vor, da nach dieser Zeit normalerweise kein Bromsulphalein im Serum mehr zu erwarten sei. Nach seiner Ansicht sei dieser Wert zur Erfassung leichter Leberschäden zuverlässiger als der 45-Minuten-Retentions-Wert. MOSES, CRITCHFIELD u. THOMAS (27) sind der Auffassung, daß neben der 45-Minuten-Blutentnahme eine weitere bereits nach 15 Minuten notwendig sei. Sie konnten im Tierversuch nachweisen, daß man feinere Veränderungen der Leber schon nach 15 Minuten feststellen kann. Nach PEZOLD (6) hingegen bietet die Berücksichtigung des 10 - bzw. des 15-Minuten-Wertes gegenüber der alleinigen Ermittlung des Endwertes (60 Minuten) keine Vorteile. Es lasse sich zwar im allgemeinen eine Relation zwischen der Höhe des 15-Minuten-Wertes und der Retention nach 60 Minuten feststellen, insofern, als bei hochliegenden 15-Minuten-Werten häufig pathologische 60-Minuten-Werte zu erwarten seien. Andererseits habe er jedoch gesehen, daß bei einem relativ niedrigen 15-Minuten-Wert der Test unter Zugrundelegung des 60-Minuten-Null-Wertes vielfach pathologisch ausfiel. VOGT u. STEHR (36) haben den Bromsulphalein-Retentionsindex bei Kindern bereits nach 30 Minuten bestimmt, da nach ihren Untersuchungen bei sicher lebergesunden Kindern die BS-Blutkonzentrationen nach 40 und 45 Minuten in der Mehrzahl der Fälle gleich 0 waren.

Bei der Bestimmung der Farbstoffretention als Grundlage zur Bewertung der Probe bestehen also in der Literatur keine gleichlautenden Angaben, durch die man vergleichbare Werte erhalten könnte. BRAUN, MEX und PEZOLD (6) haben lediglich die Endkonzentrationen nach 60 Minuten bestimmt und zur Bewertung herangezogen, während VOGT, STEHR u. a. den Endwert in eine Relation zum Anfangswert brachten und daraus einen Retentionsindex berechneten.

$$R_t = \frac{k_t \cdot 100}{k_1} \quad \%$$

(k_1 = Extinktionskoeffizient der 1 min. p. Inj. entnommenen Probe,
 k_t = Extinktionskoeffizient der t min. p. Inj. entnommenen Probe).

Für diese Normung der Probe ist selbstverständlich auch eine zeitlich einheitlich festgelegte Erstbestimmung (hier z. B. 1 Minute) notwendig, die von den einzelnen Autoren verschieden angegeben wird.

DOST (10) schlägt vor, durch eine Zeit-Clearance den BS_r Test zu beurteilen. Zu diesem Zweck führte er die Halbwertszeit ein, die als ein relativer Begriff unabhängig von jeder absoluten Maßeinheit (Dosis der Testsubstanz- Körpergröße bzw. Körperoberfläche) besonders für vergleichende Untersuchungen geeignet erscheint. Nach seiner Meinung steht und fällt die Anwendbarkeit der Halbwertszeitmethode mit der Bedingung, daß sämtliche Blutentnahmen durchgeführt sein müssen, bevor das resorbierte BS im enterohepatischen Kreislauf wieder erscheint und hierdurch die eigentliche Eliminationskurve infolge Überlagerung gestört wird. Aus einer Übersicht des Schrifttums geht hervor, daß die Rückresorption bereits nach einer Zeit von wenig mehr als 20 Minuten im Anschluß an die intravenöse Injektion erfolgen kann. DOST (9) gibt deshalb an, mehrere Blutentnahmen innerhalb von 20 Minuten p. i. vorzunehmen. Er stellte weiterhin fest, daß man nach Ablauf von 5 Minuten nach vorgenommener Injektion mit der Blutentnahme beginnen kann, da zu diesem Zeitpunkt die initialen Verteilungsvorgänge des Bromsulphaleins im Blut bereits abgeschlossen sind, so daß man mit einem ungestörten exponentialen Absinken des Blutspiegels rechnen kann.

Nach der Injektion von Bromsulphalein in das Blut wird in einer gewissen Zeiteinheit eine bestimmte Farbstoffmenge ausgeschieden. Die entfernte Menge ist eine Funktion der Plasmakonzentration. Der Verlauf der Ausscheidung von Bromsulphalein aus dem Blut entspricht einer Exponentialfunktion. Trägt man nun die Logarithmen der Plasma-Bromsulphalein-Werte in einem Diagramm gegen die Zeit auf, so erhält man eine Gerade. Die Blutspiegelkurven verlaufen also als Exponentialfunktionen im halblogarithmischen Netz geradlinig, wobei ihre Steilheit das alleinige Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit darstellt. Mit veränderter Dosis oder geringerem Plasmavolumen kann sich zwar die Konzentration des Bromsulphalein im Plasma ändern, aber, da immer in einer bestimmten Zeiteinheit eine gewisse Farbstoffmenge entfernt wird, bleibt der Abfall der Kurve unverändert, obgleich er, je nachdem die Dosis größer oder kleiner ist, nach rechts oder nach links ausweichen kann. Bei der Zeichnung der Ausscheidungskurven durch eine größere Zahl von Konzentrationsbestimmungen konnte in Übereinstimmung mit anderen Autoren festgestellt werden, daß die Verlaufsweise der Ausscheidungskurven nicht fortlaufend geradlinig ist, sondern an gewissen Punkten geringe Abweichungen zeigt, die man in Form eines Knickes erkennen kann. Es ergeben sich also "gewinkelte Geraden".

OBRINSKY (29) hat diese Gegebenheiten in einer Reihe von Versuchen aufgezeigt und konnte daraus eine empfindlichere Bewertung des Bromsulphalein-Testes herleiten. Bei Frühgeborenen im Alter von 1 1/2 bis 68 Tagen und bei leberkranken Erwachsenen sah er einen typischen biphasischen Charakter der Kurven, die anfänglich rasch abfallen und dann bald abflachen. Bei lebergesunden Erwachsenen dagegen konnte er den initialen steileren Abfall nicht feststellen. Lediglich in der Endphase der Ausscheidung neigten diese Kurven zu einem flacheren Verlauf.

DOST (9) erklärt diese Erscheinungen als eine Folge der Rückresorption des Bromsulphaleins aus dem enterohepatischen Kreislauf. Das frühere Abflachen der Ausscheidungskurven bei leberunreifen und leberkranken Probanden, sowie das Flachwerden der Kurven von Lebergesunden in der

Endphase bezeichnet OBRINSKY (29) als "Sättigung".

Zeichnet man die Eliminationskurven durch die Bestimmung von je nur 2 Konzentrationen, so erhält man eine Gerade, die der vollbestimmten Ausscheidungskurve in der Verlaufsrichtung nahezu gleichkommt. Um die Darlegungen besser demonstrieren zu können, wurden aus der Arbeit von OBRINSKY zwei verschiedene Kurven ausgewählt.

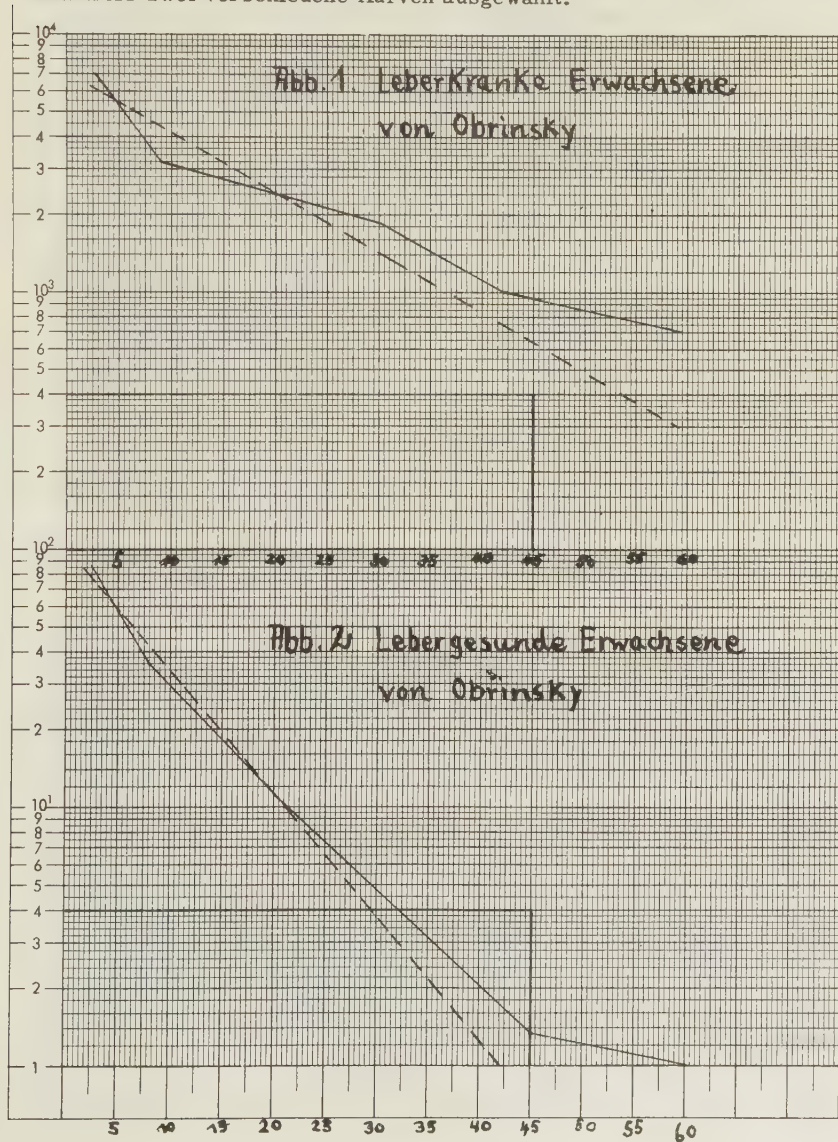


Abb. 1 zeigt die Ausscheidungskurve eines leberkranken, Abb. 2 die eines lebergesunden Erwachsenen. Durch die Gegenüberstellung kann man deutlich erkennen, daß die Steilheit der Geraden den Ausscheidungstypus weitgehend charakterisiert. Man sieht in Abb. 1 u. 2, daß in beiden Fällen die Kurven und die dazugehörigen Geraden in ihrem Verlauf nur gering von einander abweichen, wenn für die Zeichnung der Geraden geeignete Serum-Bromsulphalein-Konzentrationspunkte gewählt werden. Dabei ist zu beachten, daß die beiden Punkte einen größeren Zeitraum der Ausscheidung (etwa 15 bis 20 Minuten) einschließen, innerhalb dem mit einem ungestörten exponentiellen Absinken des Blutspiegels gerechnet werden kann. Die erste Bestimmung im Anschluß an die intravenöse Injektion von Bromsulphalein darf erst nach Abschluß der initialen Verteilungsvorgänge vorgenommen werden. Für die graphische Darstellung der "Ausscheidungsgeraden" ist außerdem noch der anfangs steile Konzentrationsabfall zu berücksichtigen. In Übereinstimmung mit OBRINSKY (29) fanden HOFMANN u. OETTEL (16) den Bromsulphalein - Konzentrationsabfall nach 2 bis 3 Minuten am steilsten. Da dieser initiale Konzentrationsabfall auch bei lebergeschädigten Menschen und Tieren festgestellt werden konnte, ist es ratsam, mit der Kurvenschreibung zur Bestimmung der Geraden frühestens nach 3 Minuten zu beginnen. Nach dem Vorschlage von DOST (9) wurde hier die erste Blutentnahme in der Regel nach 5 Minuten vorgenommen. Erst das nach diesem genannten Zeitpunkt einsetzende langsamere Absinken des Blutspiegels dürfte ein Maß für die exkretorische Funktion der Leber darstellen. Für die Festsetzung des zweiten Zeitpunktes der Blutentnahme zur Bestimmung der "Ausscheidungsgeraden" war die Überlegung von DOST (9) maßgebend, der zufolge nach 20 bis 25 Minuten mit einer Überlagerung der Ausscheidungskurve durch Rückresorption aus dem enterohepatischen Kreislauf gerechnet werden muß.

Da die Ausscheidungskurven im halblogarithmischen System geradlinig verlaufen, handelt es sich um Exponentialfunktionen mit der Gleichung.

$$y = a \cdot e^{-k \cdot t} \quad (\text{Gl. 1}),$$

wobei y der jeweilige Blutspiegel des Stoffes zur Zeit t , a der Blutspiegel zu Beginn des Absinkens, e die Basis des natürlichen logarithmischen Systems und k eine die Eliminierungsgeschwindigkeit bestimmende Konstante ist. Differenziert man nun die obige Gleichung (Gl. 1) nach der Zeit t , so erhält man die Steigung der Geraden. Das auf diesem Wege erhaltene Differential

$$\frac{-dy}{dt} = k \cdot y$$

drückt aus, daß die Geschwindigkeit der Abnahme des Blutspiegels (negatives Vorzeichen) proportional zum augenblicklichen Blutspiegel selbst ist. Da eine Gerade durch die Bestimmung von 2 Punkten festgelegt ist, kann k aus Gl. 1 rechnerisch bestimmt werden. Aus der Ableitung nachfolgender Berechnung geht weiter hervor, daß allein durch die Eliminierungskonstante k die Steigung der Geraden bestimmt wird. (Abb. 3).

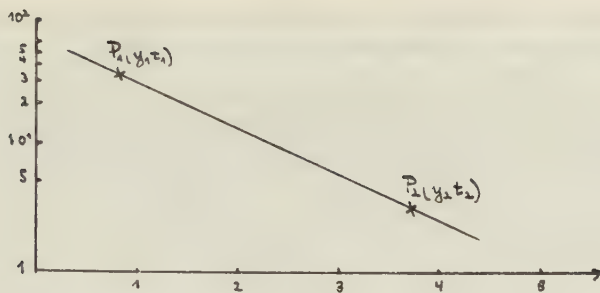


Abb. 3: Graphische Darstellung für die Berechnung von k .

Trägt man Punkt 1 u. 2 auf der Kurve in die Funktion

$$y = a \cdot e^{-k \cdot t}$$

ein, so gelangt man zu den Gleichungen:

$$y_1 = a \cdot e^{-k \cdot t_1}$$

$$y_2 = a \cdot e^{-k \cdot t_2}$$

Die Subtraktion beider Ausdrücke führt für k zu

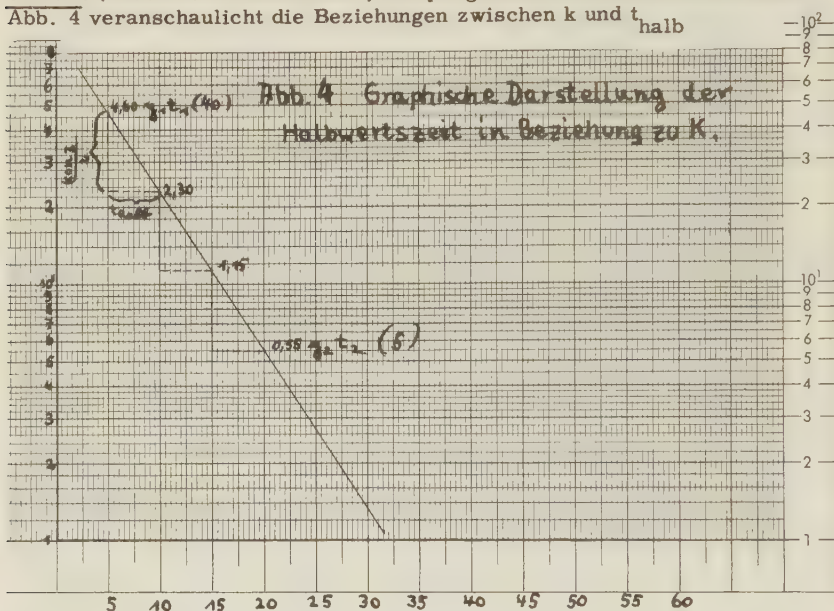
$$k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1} \quad (\text{Gl. 2})$$

Aus der Ableitung der Beziehung von Clearance und Eliminierungskonstanten k konnte DOST (11) beweisen, daß die Berechnung der Eliminierungskonstanten im Gegensatz zur Berechnung der Volumen-Clearance unabhängig vom Gesamtplasmavolumen (und von der Menge der Gewebsflüssigkeit) ist, also von der Körpergröße des Versuchsobjektes nicht beeinflußt wird. Legt man bei der Bewertung des Testes die Berechnung der Eliminierungsgeschwindigkeit zugrunde, so kommt man zu dem von DOST (11) entwickelten Begriff der Zeit-Clearance. Damit wird also gesagt, daß die Geschwindigkeit, mit der der Stoff aus dem Blut ausgeschieden wird, als Ausdruck für die hepale Clearance gilt. Für die Definition der Zeit-Clearance hat DOST (11) den aus der chemischen Kinetik längst bekannten Begriff der Halbwertszeit eingeführt. Die Halbwertszeit ist die Zeitspanne, in der der Blutspiegel auf die Hälfte absinkt.

Löst man die Gleichung 1 nach t auf und setzt $y = \frac{1}{2} a$, so erhält man für $t_{\text{halb}} = \frac{1}{k} \ln 2$ (Gl. 3). Aus der Gleichung geht hervor, daß t_{halb} auf dem Umweg über k errechnet wird und diesem umgekehrt proportional ist. Die Halbwertszeit ist daher ebenso wie k unabhängig von jeder absoluten Maß-

einheit. (Dosis der Testsubstanz, Körpergröße bzw. Körperoberfläche).

Abb. 4 veranschaulicht die Beziehungen zwischen k und t_{halb}



Zur routinemäßigen Bestimmung der Halbwertszeit kann auf die graphische Darstellung verzichtet werden. Da hierdurch auch die Umrechnung der Bromsulphalein - Konzentrationen in mg/% an Hand der Eichkurve fortfällt, gewinnt die Methode an Einfachheit, indem man sich nur auf die Extinktionen zu beschränken braucht. Mit zwei aus der Kurve in Abb. 4 herausgegriffenen Werten soll nachstehend ein Rechenbeispiel durchgeführt werden. Neben den beiden Bestimmungspunkten P_1 und P_2 in Abb. 4 wurden in Klammern die dazugehörigen Extinktionen vermerkt.

$$\begin{array}{lcl} P_1 : y_1 = 40 \text{ (Ext.)} & P_2 : y_2 = 5 \text{ (Ext.)} \\ t_1 = 5 & t_2 = 20 \end{array}$$

Einsetzen in die Gl. 2 ergibt:

$$\begin{aligned} k &= \frac{\ln 40 - \ln 5}{20 - 5} \\ &= \frac{3,689 - 1,609}{15} \end{aligned}$$

$$k = 0,1386$$

Einsetzen von k in Gl. 3 ergibt folg. Halbwertszeit:

$$t_{\text{halb}} = \frac{0,6931}{0,1386} = 5,0$$

Bei der Originalmethode von ROSENTHAL u. WHITE (31) sind zur Bestimmung des Testes mehrere Blutentnahmen von je 5 ccm notwendig. Da die mehrmalige Entnahme von diesen verhältnismäßig großen Blutmengen schon bei Erwachsenen mitunter auf Schwierigkeiten stößt, ist sie bei neugeborenen Kindern nahezu unmöglich. Daher konnte die Bromsulphaleinprobe in der Pädiatrie bisher nur in beschränktem Umfang durchgeführt werden. NORDIO (28) veröffentlichte erstmalig Untersuchungen über Bromsulphalein-Ausscheidungen beim Säugling, stieß aber hierbei auch auf die Schwierigkeit der Blutgewinnung. Die Zahl der untersuchten Kinder und die verwertbaren Ausscheidungskurven waren gering. Zur Klärung von strittigen Fragen der Leberphysiologie und -pathologie beim Säugling sind jedoch Reihenuntersuchungen erforderlich, die eine ausreichende Zahl von Probanden aufweist. HOFMANN u. OETTEL (16) haben 1954 eine Mikromethode entwickelt, mit deren Hilfe man aus dem Kapillarblut den Spiegel des Teststoffes bestimmen kann. Statt der bisher benötigten 5 ccm Blut ist es ihnen gelungen, mit einer Menge von 0,2 ccm auszukommen.

Mit einigen kleinen Abänderungen haben wir uns der Durchführung der Methode von HOFMANN u. OETTEL angeschlossen.

D. Eigene Untersuchungen

1. Methodik

Es wurden den zu untersuchenden Neugeborenen und Erwachsenen im nüchternen Zustand (meist 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit) 5 mg/kg Körpergewicht Bromsulphalein langsam intravenös injiziert. Auf eine Blutentnahme vor der Injektion zur Ermittlung des Leerwertes konnte aus unten näher ausgeführten Gründen verzichtet werden. Die zur Blutabnahme bereitgestellten Zentrifugenröhrchen wurden mit jeweils 1,35 ccm eines isotonischen Citratpuffers (4 Teile NaCl 0,9%ig und 1 Teil Natriumcitrat 3,8%ig werden mit einigen Kristallen Zitronensäure - etwa 50 mg/l - auf pH 6,5 eingestellt) beschickt. Die Blutentnahme erfolgte aus einer Schnepferwunde ohne allzu starkes Pressen, bei Säuglingen aus der Ferse, bei Erwachsenen aus der Fingerbeere. Zur Erzielung vergleichbarer Werte muß der Zeitpunkt der Blutentnahme peinlich genau eingehalten werden, was besonders zu Beginn der Ausscheidung wichtig erscheint, da in diesem Zeitraum der Blutspiegel relativ rasch absinkt. Aus dem gleichen Grunde ist es erforderlich, die Dauer der einzelnen Blutabnahmen möglichst kurz zu halten. Mittels einer Blutzuckerpipette wurden 0,3 ccm Blut abgesaugt und in die vorgegebenen 1,35 ccm Citratlösung eingeblasen. Bei der Durchführung der Probe mit der von HOFMANN u. OETTEL (16)

angegebenen Blutmenge von 0,2 ccm unter Beibehaltung derselben Verdünnungsverhältnisse ergaben sich Schwierigkeiten. Mit der genannten Blutmenge war es nicht möglich, eine exakte Trennung des Serums von den Festbestandteilen im Anschluß an das Zentrifugieren vorzunehmen. Deshalb haben wir mit 0,3 ccm Blut gearbeitet und entsprechend der Verdünnung von HOFMANN u. OETTEL (0,2 ccm Blut; 0,9 ccm Citratpuffer) (16) 1,35 ccm Citratpuffer verwendet. In der Regel erfolgten 5 und 20 Minuten nach der Farbstoffinjektion die Blutentnahmen. Für gewisse Fragestellungen, insbesondere für die Aufstellung von Ausscheidungskurven, hatten wir außer den beiden genannten weitere Konzentrationsbestimmungen nach 2, 3, 10, 15, 25 und 30 Minuten vorgenommen. Anschließend wurde das Gemisch zentrifugiert (10 Minuten bei 3000 Umdrehungen) und mit einer Spritze die überstehende Flüssigkeit (Serum + Citratpuffer) in ein Reagenzglas übergeführt. Zur Bestimmung des vorhandenen Bromsulphaleins wurden nun 0,8 ccm der Plasmaverdünnung mit einer Pipette entnommen und davon je 0,4 ccm in zwei Mischröhrchen verteilt. Die eine Probe (Meßlösung) wurde mit genau 50 cmm 1%iger NaOH - wodurch der etwa vorhandene Farbstoff zum Vorschein kam -, die andere (Kompensationslösung) mit der gleichen Menge Citratpuffer versetzt. Da die Meßküvetten mehr Substanz benötigten, wurden zu beiden Lösungen je 3 ccm der Citratpufferlösung hinzugegeben. Nach sorgfältiger Durchmischung beider Proben erfolgte die Messung der Farbintensität am BECKMAN'SCHEN Spektralfotometer (Modell DU).

Das Arbeiten mit höheren Verdünnungen, wie sie bei der Mikromethode erforderlich sind, setzt voraus, daß mit Instrumenten gemessen wird, die eine große Meßgenauigkeit erreichen. Nach den technischen Daten trifft dies bei dem lichtelektrischen Spektralfotometer zu. Bei der Verwendung solcher Instrumente kann man die Messung von subjektiven Einflüssen befreien, die bei visuellen Methoden vor allem dann eine Rolle spielen, wenn die Messung in einem für das Auge ungünstigen Spektralbereich ausgeführt werden muß oder auch, wenn man die Ermüdung des Auges in Betracht zieht, wie sie bei der Durchführung längerer Meßreihen auftreten kann. Die Meßgenauigkeit visueller Apparate liegt unter optimalen Verhältnissen etwa bei 0,5% der zu bestimmenden Konzentration, während sie bei den objektiven Meßmethoden mit 0,1 % angegeben wird.

Das BECKMAN'SCHE Spektralfotometer besitzt einen großen Meßbereich und zwar von 220 m im Ultraviolett bis 1 000 m im Ultraroten. Mit einer Testlösung konnte der günstigste Meßbereich bei 580 m Wellenlänge ermittelt werden. Hier zeigte der Apparat die größte Absorption für alkalisiertes Bromsulphalein.

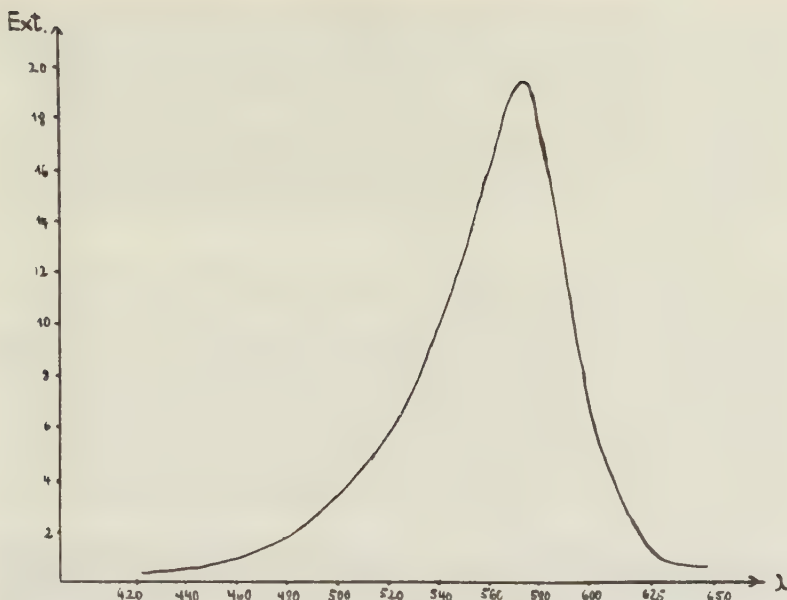


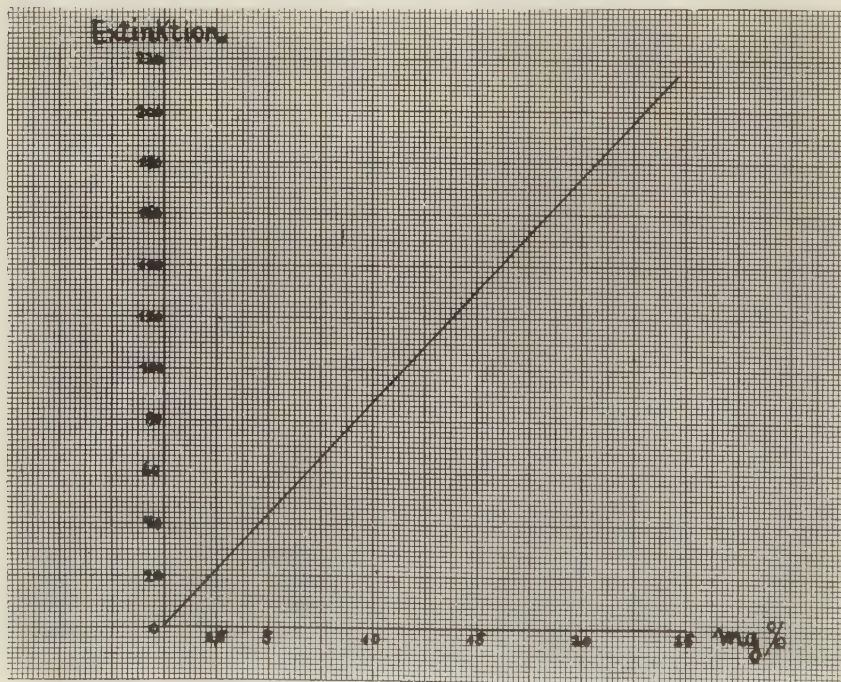
Abb. 5: Die Kurve zeigt die Ermittlung der Wellenlänge für den optimalen Arbeitsbereich für BS am Beckman - Spektrofotometer.

Für die Aufnahme der Testsubstanz wurden die von Beckman Instruments Inc. hergestellten Corex- Glasküvetten verwendet, die für den sichtbaren und nahen infraroten Bereich optisch durchlässig sind.

Wie bereits oben erwähnt, erforderte die Verwendung dieser Küvetten eine weitere Verdünnung der Testsubstanz. Ausgehend von der Originalmethode von HOFMANN u. OETTEL (16), die mit einer Verdünnung von 1:11,25 arbeiteten, wurde hier durch einen weiteren Zusatz von 3 ccm Citratpufferlösung eine Endverdünnung von 1 : 86,25 erreicht. Dieser hohen Verdünnung ist es auch zuzuschreiben, daß in den vorliegenden Versuchen auf eine Bestimmung des Serum-Leerwertes verzichtet werden konnte, wie an einigen Beispielen nachgewiesen wurde. Durch Gegenüberstellung von Leer-serum zu bromsulphaleinhaltigem Serum als Vergleichslösung bei der Konzentrationsbestimmung konnte gezeigt werden, daß keine Unterschiede bestehen. Gleichfalls entfallen in vorliegenden Untersuchungen die Einflüsse von Trübungen, Bilirubingehalt und Haemolyse im Serum, da bei der hohen Verdünnung diese Störfaktoren unbedeutend werden. BRAUN, MEX u. PEZOLD (6) haben nachgewiesen, daß bereits bei einer Verdünnung, die stärker ist als 1 : 1, derartige Einflüsse sich kaum mehr geltend machen. GAEBLER (13) konnte die Beobachtung machen, daß allein durch die Verwendung des Beckman-Apparates solche Störfaktoren bedeutungslos werden.

Durch die Konstruktion einer kleineren Meßküvette wäre es möglich, das Verdünnungsverhältnis für die Mikromethode wesentlich herabzusetzen. Erniedrigt man das Verdünnungsverhältnis durch die genannte Maßnahme, so wird es gleichzeitig möglich, die Blutmenge für die Konzentrationsbestimmungen zu verringern, wie dies auch VOGT u. STEHR (36) gezeigt haben. Eine kleinere Blutmenge könnte den Test im Hinblick auf die Dauer und die Technik der Blutentnahme verbessern. Das Abnehmen von 0,3 ccm Blut aus der Schnepferwunde erwies sich beim Neugeborenen mitunter als sehr schwierig, so daß in einigen Fällen 3 Minuten vergingen, bis die genannte Menge abgenommen werden konnte.

In Abb. 6 ist die Eichkurve für wässrige Bromsulphaleinlösungen des in Frage kommenden Konzentrationsbereiches dargestellt. Auf der Abszisse sind die Bromsulphalein-Konzentrationen in mg %, auf der Ordinate die dazu ermittelten Extinktionen aufgetragen. Die Ansätze zur Ermittlung der Eichkurve betrugen jeweils 81,25 ccm (je 7,5 ccm einer 2,5 bis 25 mg % igen Bromsulphaleinlösung in Citratpuffer, 67,5 ccm Citratpuffer und 6,25 ccm 1%iger NaOH). Um die Messung in Normalküvetten durchführen zu können, wurden zu den 0,45 ccm der vorgegebenen Lösung noch 3 ccm Citratpuffer hinzugegeben, wie das bereits bei der Methodik beschrieben wurde. Die Endverdünnung für die Messungen bei der Ermittlung der Eichkurve beträgt demnach ebenfalls 1:86,25.



Zeichn. 6. Eichkurve für Bromsulphalein in alkalischer Pufferlösung.

Die Verträglichkeit des Farbstoffes durch die Neugeborenen war bei allen Versuchen gut. Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Temperaturanstieg, Schüttelfrost, und Thrombosierungen der Injektionsvene, wie sie mitunter im Schrifttum beschrieben worden sind, konnten nicht beobachtet werden.

Die Blutentnahme direkt aus der Injektionsnadel, mit der das Bromsulphalein gespritzt wurde, war nicht möglich. Es hatte sich in einigen Versuchen gezeigt, daß durch das in der Injektionsnadel zurückgebliebene Bromsulphalein Fehlerergebnisse erzielt wurden.

2. Eigene Ergebnisse

An 32 Kindern und 4 Erwachsenen wurde in vorliegender Arbeit die Anwendung des Bromsulphalein-Testes unter Zugrundelegung der Halbwertszeit durchgeführt. Die Versuche wurden angestellt, um Mittelwerte bei lebergesunden Neugeborenen zu erhalten. Gleichzeitig wurden zum Vergleich Ausscheidungswerte bei gesunden Erwachsenen ermittelt. Da der Test schon bei Frühgeborenen und Säuglingen durchgeführt wurde, ist hier versucht worden, die Leberfunktion bei ausgetragenen Neugeborenen im Hinblick auf das fortschreitende Alter zu prüfen.

Zu diesem Zweck wurden Neugeborene verschiedener Altersstufen und die Erwachsenen in 4 Gruppen eingeteilt. Innerhalb jeder Gruppe sind die einzelnen Kurven nach dem Journal numeriert. Die graphischen Darstellungen in Abb. 7 - 9 enthalten aus Gründen der Übersicht nur einen Teil der Versuchsergebnisse.

Neugeborene im Alter von 11 bis 72 Stunden (Zeichnung 7; Tab. 1

Die Steigungen der Ausscheidungsgeraden in Zeichnung 7 nähern sich denen der Erwachsenen in Zeichnung 10. Eine Ausnahme bildet das Kind Nr. 606, bei welchem klinisch zwar keine Lebererkrankung festzustellen war, eine solche aber auf Grund der Ausscheidungskurve zumindest diskutiert werden müßte. Die Halbwertszeiten dieser Gruppe ergeben einen Mittelwert von 7,8 und schwanken zwischen 3,3 und 14 (!)

Tabelle 1 (Neugeborene:)

Journal Nr.	Alter Std.	Körper gew. g	$k_{\frac{1}{2}}$ min	t_{halb} min	Ikt neon.	Bem.
+ 348	11	3350	0,0693	10,0	-	-
364	17	2600	0,1840	3,7	-	-
377	18	2750	0,0754	9,2	-	-
382	19	3300	0,0902	7,6	-	-
+ 623	20	3930	0,1072	6,4	-	-
369	24	2910	0,0908	7,6	-	-
+ 703	24	3360	0,0846	8,1	-	-
344	26	2910	0,0804	8,6	-	-
641	34	3180	0,0720	9,6	-	-

Fortsetzung von Seite 22:

Journal-Nr.	Alter Std.	Körpergew. g.	$k_{\frac{1}{\min}}$	$t_{\frac{\text{halb}}{\min}}$	Ikt. neon.	Bem.
647	40	3550	0,1628	4,2	-	-
697	43	3280	0,2060	3,3	-	-
+ 617	66	2500	0,0835	8,3	-	-
604	50	2650	0,0752	9,2	-	- siehe
+ 606	51	3400	0,0493	14,0	-	- Text!

Anmerkung: Die mit + bezeichneten Versuche erscheinen in den graphischen Darstellungen.

k = Eliminierungskonstante (siehe Seite 15)

$t_{\frac{\text{halb}}{\min}}$ = Halbwertszeit (siehe Seite 16)

Neugeborene im Alter von 6 bis 10 Tagen (Zeichnung 8; Tab.2)

Die Ausscheidungsgeraden dieser Gruppe verlaufen im großen und ganzen sichtlich steiler als die auf Zeichnung 7. Die Halbwertszeiten liegen in dieser Gruppe zwischen 3,2 und 10. Der Mittelwert von 5,4 ist gegenüber der vorigen Gruppe niedriger.

Tabelle 2 (Neugeborene von 6 - 10 Tagen):

Journal Nr.	Alter Tage	Körper gew. g	$k_{\frac{1}{\min}}$	$t_{\frac{\text{halb}}{\min}}$	Ikt. neon.
+ 646	6	3150	0,1230	5,6	stark
599	6	2950	0,1300	5,3	mittelstark
+ 298	6	2850	0,1060	6,5	mäßig stark
+ 594	6	3180	0,1962	3,5	schwach
590	6	3830	0,1235	5,6	schwach
608	7	3500	0,1228	5,6	ganz schwach
653 x	8	2110	0,0992	6,9	--
+ 607	8	2800	0,2118	3,2	--
350 x	8	2500	0,0693	10,0	noch ganz schwach vorh.
+ 354	8	3970	0,1025	6,7	--
324	10	2810	0,2102	3,2	--

Anmerkung: x) Bei den Versuchen Nr. 653 und 350 waren noch nicht alle Reifezeichen vorhanden.

Neugeborene im Alter von 12 bis 19 Tagen (Zeichnung 9; Tab.3):

Die Kurven dieser Gruppe zeigen einen ähnlichen Verlauf wie die aus Zeichnung 8. Dementsprechend sind auch die Unterschiede in den Halbwertszeiten gegenüber der vorigen Gruppe gering und betragen im Mittel 5,5 mit Grenzwerten von 4,5 und 8,3.

Tabelle 3 (Neugeborene von 12 bis 19 Tagen):

Journal Nr.	Alter Tage	Körper gew. g	k ₋₁ min	t _{halb} min	lkt. neon.
+ 592	12	3300	0,1500	4,6	-
+ 315	12	3390	0,1437	4,8	-
+ 613	13	3320	0,1508	4,5	-
+ 255	15	3600	0,1200	5,7	-
567	18	2720	0,1386	5,0	-
286	18	3270	0,2171	3,2	-
543 x	19	3470	0,0835	8,3	-

Anmerkung: x) Kind Nr. 543 war nahezu reif.

Gesunde Erwachsene (Zeichnung 10; Tab.4):

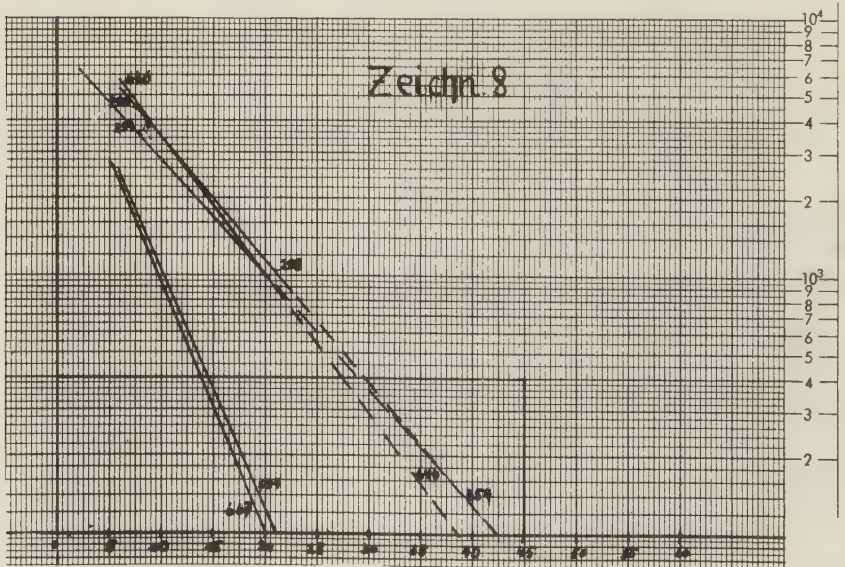
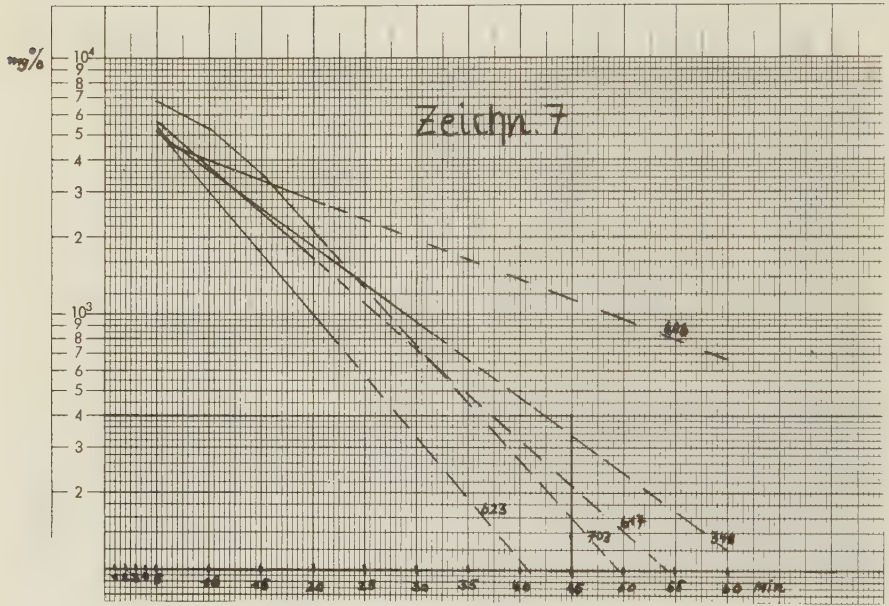
Die Kurven der Erwachsenen, die zu Vergleichszwecken herangezogen wurden, liegen etwa in der Mitte zwischen den ersten beiden Versuchsgruppen. Die Halbwertszeiten bewegen sich zwischen 4,8 und 8,5, der Mittelwert liegt bei 6,9.

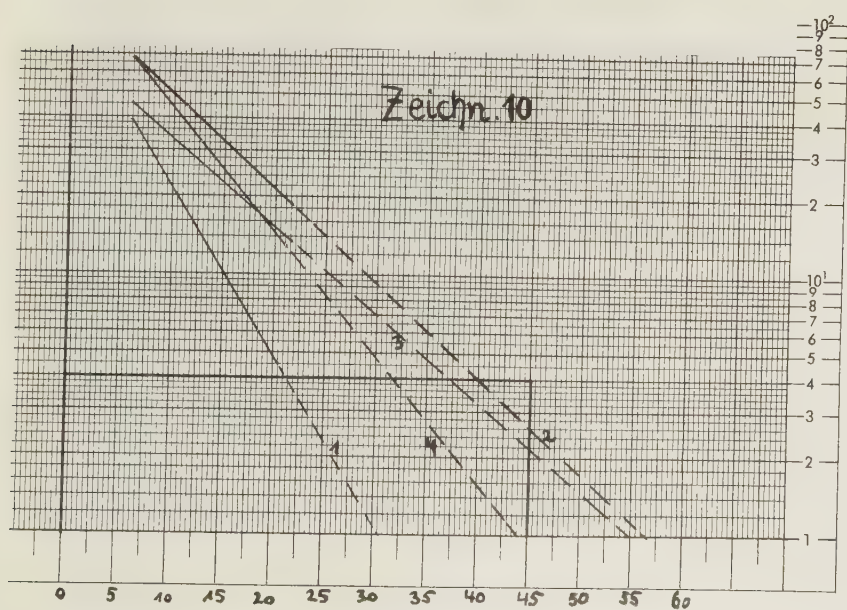
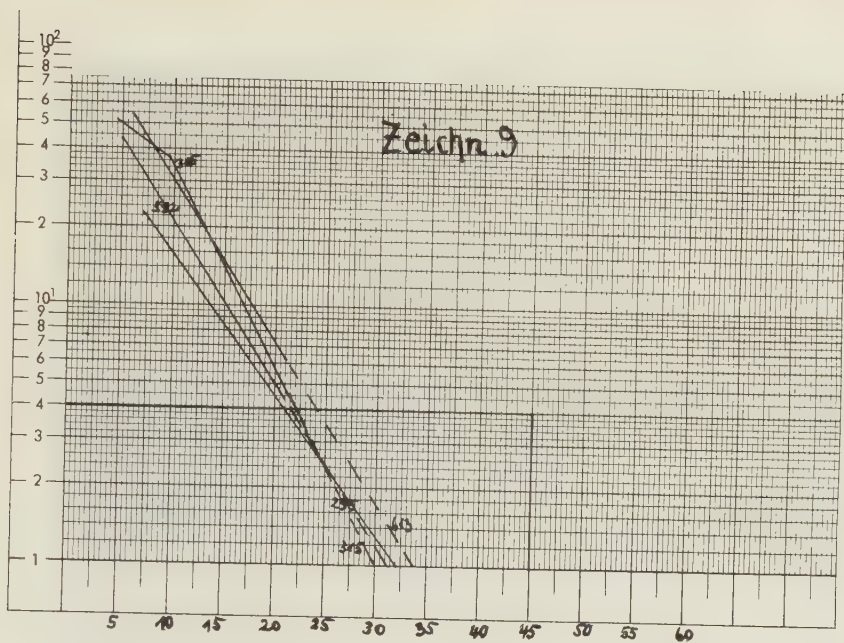
Tabelle 4 (Erwachsene):

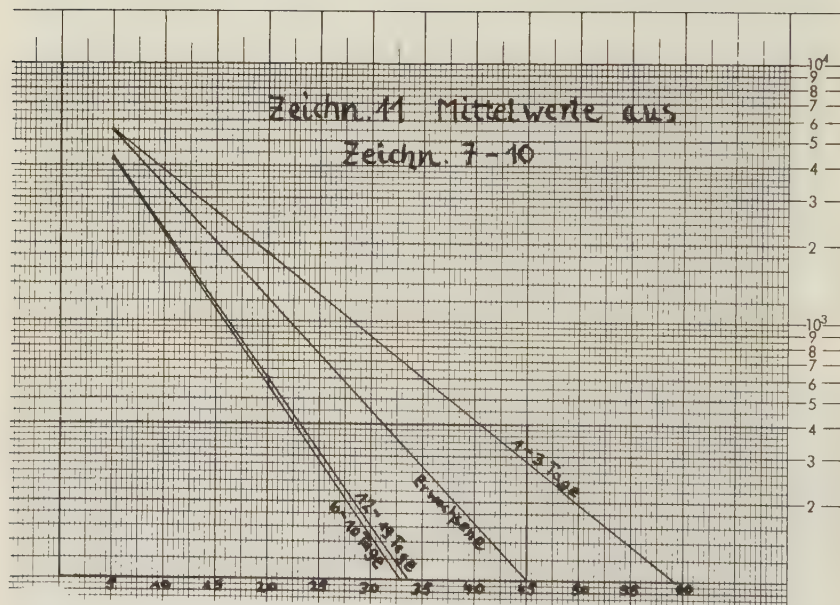
Nummer	Alter Jahre	Körper gew.kg	k ₋₁ min	t _{halb} min
+ 1	30	56	0,1440	4,8
+ 2	32	60	0,0894	7,7
+ 3	23	60	0,0813	8,5
+ 4	23	74	0,0970	7,1

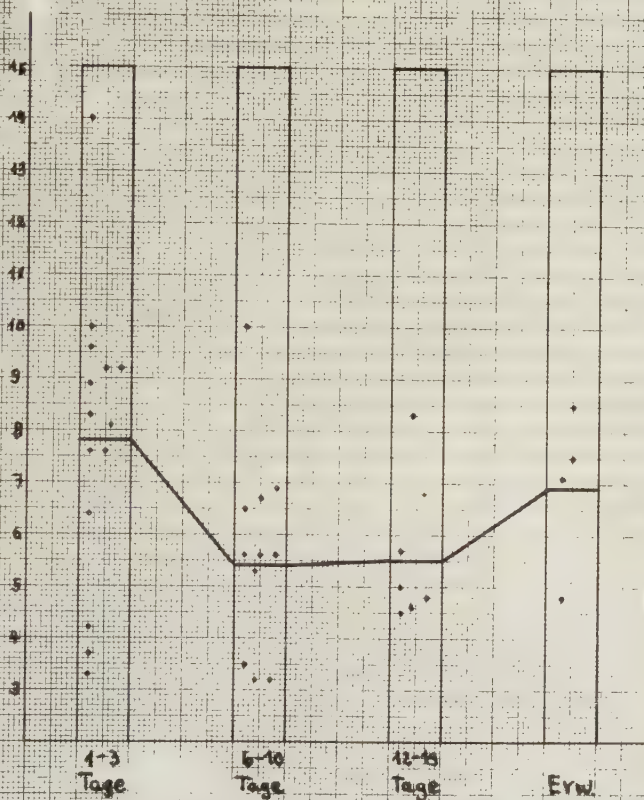
Zeichnung 11 und 12 veranschaulichen die Mittelwerte der vorher beschriebenen Kurven und Tabellen und geben eine Übersicht über unsere eigenen Ergebnisse, wobei deutlich zu erkennen ist, daß bei Neugeborenen bis zum dritten Tage die Ausscheidung für Bromsulphalein erheblich verzögert ist. Bei älteren Neugeborenen verschwindet das Bromsulphalein rascher aus dem Blut. Vergleicht man die Halbwertszeiten dieser Altersgruppe (6 bis 19 Tagen) mit denen der Erwachsenen, so findet man, daß die Mittelwerte der Neugeborenen mit fortgeschrittenem Alter unter denen der Erwachsenen liegen, das BS also schneller ausscheiden.

Eine Gegenüberstellung von Körpergewicht und Halbwertszeit in den vorstehenden Tabellen zeigt, daß die Intensität der Farbstoffretention unabhängig ist vom Gewicht der Probanden.









Zeichn. 12. Mittelwerte der Halbwertszeiten

E. Diskussion

1. Kritische Betrachtung der verschiedenen Auswertungsmöglichkeiten des BS-Testes.

Im Schrifttum finden sich verschiedene Normungen des Testes. Die drei wichtigsten Methoden sind: die Bestimmung des Retentionswertes bzw. des Retentionsindex, die Berechnung der Halbwertszeit und die Beurteilung nach der graphischen Darstellung. In nachfolgenden Ausführungen werden die verschiedenen Methoden in kurzen Umrissen einer kritischen Betrachtung unterzogen.

Am häufigsten wurde bisher von der Bestimmung des Retentionswertes Gebrauch gemacht, d. h. es wurde der im Blut zurückgehaltene Prozentsatz der Farbstoffkonzentration am Endpunkt des Testes bestimmt und danach die Probe beurteilt. Um die Auslegung des Testes auf eine einheitliche Basis zu bringen, wird daher angenommen, daß das Plasmavolumen 50 ccm /kg Körpergewicht beträgt und daß daher am Punkt der uniformen Verteilung eine Konzentration von 10 mg/100 ccm Plasma (=10 mg%) erreicht ist. Die Angaben über die Normalwerte und die Zeitpunkte der Konzentrationsbestimmungen gehen mitunter sehr weit auseinander. Während ein großer Teil der Autoren eine Retention bis zu 0,4% nach 45 Minuten als normal bezeichnet, betrachten BRAUN, MEX u. PEZOLD (6) den 60-Minuten-0-Wert als Grenze. Bei einem derartigen Vorgehen werden die Kalkulationen auf zwei Annahmen begründet, die beide fraglich sind. Der Test kann daher nur sehr ungenau ausfallen, denn er beginnt mit einer Unbekannten, nämlich mit der Injektion einer bekannten BS-Menge, bezogen auf kg Körpergewicht, nicht aber auf das tatsächlich bestimmte Plasmavolumen. Es ist unwahrscheinlich, daß alle Probanden ein im Verhältnis zum Körpergewicht gleich großes Gesamtplasmavolumen haben. Am deutlichsten kann dies demonstriert werden bei einem Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen, bei adipösen und schlanken Personen und ebenso bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten, bei denen manchmal nachgewiesenermaßen die aktive Blutmenge vermindert ist. Daraus geht klar hervor, wie ungleichmäßig die BS-Belastung erfolgt, wenn die Menge des zu injizierenden Bromsulphalein nach dem Körpergewicht ermittelt wird. Bei der Festlegung der Retentionswerte wird dann diese unbekannte Ausgangskonzentration mit der Konzentration nach 45 Minuten bzw. 60 Minuten in mg % verglichen, d. h. eine Unbekannte mit einer Bekannten, und daraus werden sodann Schlüsse über den Abfall der Konzentration gezogen.

Eine Verbesserung erfährt diese Methode durch die Bestimmung des Retentionsindex. Die Berechnung des Retentionsindex erfordert eine Konzentrationsbestimmung zu Beginn der Elimination, so daß der Ausgangsbezugswert nicht mehr auf einer vagen Annahme beruht. Unstimmigkeiten bestehen in der Festlegung des Zeitpunktes für die Bestimmung der Anfangskonzentration, die mit dem Zeitpunkt der uniformen Verteilung des Farbstoffes im Blut zusammenfallen soll. Es ist jedoch nicht anzunehmen, daß zuerst eine homogene Farbverteilung im Plasma vorkommt, bevor eine tatsächliche Ausscheidung durch die Leber beginnt.

Es erscheint also verständlich, daß der Test unter solchen Voraussetzungen nur in der persönlichen Erfahrung jedes einzelnen eine Beurteilung der Leberfunktion zu geben vermag. Ein gegenseitiger Vergleich von Erfahrungen und Ergebnissen ist jedoch kaum möglich.

Die exakte Beurteilung auf der Grundlage der Halbwertszeitmethode ist abhängig von der Wahl der Zeitpunkte, innerhalb denen man den Abfall der Serum-BS-Konzentrationen mißt. Es gilt nämlich hier, eine echte Fehlerquelle auszuschalten, da die BS-Konzentration im Blut nicht durchwegs linear abfällt. Setzt man die Logarithmen der Serum-BS-Konzentrationen zur Zeit in Beziehung, so erhält man in den meisten Fällen eine gewinkelte Gerade. Die Ausscheidungskurven verlaufen zu Beginn der Ausscheidung etwas steiler und neigen nach einer gewissen Zeit zu einem flacheren Verlauf. Diese Erscheinung wird von den einzelnen Autoren ganz verschieden gedeutet und ebenso erscheint der Kurvenknick in den einzelnen graphischen Darstellungen an verschiedenen Zeitpunkten. Wie bereits oben erwähnt, erklärt DOST (9) das Abflachen der Ausscheidungskurven als eine Folge von Überlagerung durch die Rückresorption von Bromsulphalein aus dem Darm. Nach BRAUN, MEX u. PEZOLD (6) entspricht der steile Abfall im ersten Teil der Ausscheidung der Durchmischung der Substanz im strömenden Blut und der Verteilung in Gefäßbezirke geringerer Strömungsgeschwindigkeit. Erst nachdem das "Verteilungsgewicht" erreicht wird, kommt es nach der Meinung dieser Autoren zum gleichmäßigen Abfluß des Bromsulphaleins in die Eliminationsorgane, was sich als Exponentialkurve anzeigt. Beide Phasen überschneiden sich, und die gleich nach der Injektion einsetzende Eliminierung überdeckt die Verteilungsvorgänge. OBRINSKY (29) ist demgegenüber der Auffassung, daß der initiale steilere Abfall der Serumspiegelkurven durch die Tätigkeit der Kupfferschen Sternzellen bewirkt werde, da er diese Erscheinung vor allem bei leberkranken und leberunreifen Probanden beobachten konnte. Bei lebergesunden Erwachsenen wird nach seiner Ansicht diese initiale Phase durch den ungestörten Eliminierungsvorgang überdeckt und man kann dadurch bei diesen Versuchen den anfänglich steileren Abfall der Kurve nicht mehr erkennen. Eine Abflachung der Kurve bei lebergesunden Erwachsenen findet OBRINSKY (29) erst nach Ablauf von 30 und mehr Minuten, während er den Kurvenknick bei leberkranken Patienten und bei leberunreifen Frühgeborenen bereits nach 8 bis 12 Minuten beobachtete. Die gewinkelten Ausscheidungskurven von gesunden Erwachsenen aus der Arbeit von BRAUN, MEX und PEZOLD (6) zeigen nach 15 bis 20 Minuten einen flacheren Verlauf. Für die Berechnung der Halbwertszeit, die unter dem Gesichtspunkt der exponentialen Elimination vorgenommen wird, ist daher von ausschlaggebender Bedeutung, daß beide Ausscheidungsphasen erfaßt werden. Es muß also ein möglichst großer Abschnitt der BS-Ausscheidung zur Bestimmung der exponentialen Elimination herangezogen werden. In vorliegender Arbeit wurde nach dem Vorschlage von DOST (9) der Konzentrationsabfall zwischen 5 und 20 Minuten bestimmt. Für die Festlegung des zweiten Zeitpunktes der Blutentnahme war die Auffassung von DOST (9) maßgebend, nach der eine Rückresorption von Bromsulphalein aus dem Dünndarm die Ergebnisse von späteren Konzentrationsbestimmungen empfindlich stören könnte. In der Literaturbesprechung konnte aber bereits darauf hingewiesen werden, daß ein solcher enterohepatischer Kreislauf nach den Untersuchungen anderer Autoren nicht besteht oder doch zumindest sehr unbedeutend ist.

Läßt man also die Möglichkeit der Rückresorption unberücksichtigt, so kann man nach den obigen Ausführungen den zweiten Zeitpunkt der Konzentrationsbestimmung noch weiter hinausschieben, wodurch die Probe an Genauigkeit gewinnen könnte. Allerdings zeigen die eigenen Erfahrungen, daß dieser Zeitpunkt 30 Minuten nicht überschreiten soll, da zu dieser Zeit bei mehreren Kindern keine meßbaren BS-Konzentrationen mehr im Blut festgestellt werden konnten.

Eingangs wurde bereits darauf hingewiesen, daß die BS-Probe unter dem Gesichtspunkt der Halbwertszeit Vergleichsmöglichkeiten zwischen Untersuchungen verschiedener Altersklassen ohne Umrechnung zuläßt. Auch hängt der Test unter solchen Voraussetzungen nicht von individuellen Erfahrungen ab und ist so als eine Methode der Wahl für die klinische Praxis geeignet.

All diese Überlegungen führen dahin, daß die graphische Darstellung, d.h. die regelrechte Kurvenschreibung das klarste Bild für das Leberausscheidungsvermögen liefert. Für die Zeichnung von Serumspiegelkurven benötigt man jedoch mindestens 6 bis 8 Konzentrationsbestimmungen, die einen genügend großen Zeitraum der Ausscheidung einschließen und in geeigneten Abständen vorgenommen werden sollen. Die häufigen Blutentnahmen hingegen bereiten unter klinischen Voraussetzungen, besonders bei Neugeborenen, große Schwierigkeiten.

2. Aufstellung der Normalwerte und Diskussion der eigenen Ergebnisse

Bei den in Abb. 7 bis 11 gezeichneten "Ausscheidungsgeraden" handelt es sich nicht um echte Ausscheidungskurven, sondern lediglich um graphische Darstellungen der Eliminierungskonstanten. Wie bereits eingangs festgestellt, charakterisieren diese Geraden in den wesentlichsten Punkten den Ausscheidungstypus. Die Zeichnungen zeigen also in schematischer Darstellung das Ausscheidungsvermögen der verschiedenen Versuchsgruppen und dienen zur Unterstützung der vergleichenden Veranschaulichung.

Die Werte im Normalbereich der Halbwertszeiten gehen etwas auseinander, wie in nachfolgender Übersicht gezeigt werden kann. Tabelle 5 gibt einen Vergleich zwischen den Bromsulphalein - Halbwertszeiten bei gesunden Erwachsenen aus den Untersuchungen verschiedener Autoren. Da die Ausgangswerte für k aus jedem Kurvendiagramm abgelesen werden können, wurde von der Überführungsmöglichkeit, wie sie DOST (9) beschrieben hat, Gebrauch gemacht, um unsere an Kindern und Erwachsenen ermittelten Bromsulphalein-Halbwertszeiten mit denjenigen von anderen Autoren zu vergleichen.

Tabelle 5:

Autoren	BS-Halbwertszeiten
	(Erwachsene)
Lavers u. Mitarb.	3,7 (Mittelw.); 8,1 (Grenz 2.)
Braun, Mex u. Pezold	6,8 (Mittelw.)
Obrinsky u. Mitarb.	6,6 (Mittelw.)
Eigene Versuche	6,9 (Mittelw.); 8,5 (höchster gefund. Wert)
	Kinder
Dost u. Mitarb.	4,7 (Mittelw.); 6,1 (höchster gefund. Wert)
	Neugeborene von 6 - 19 Tagen
Eigene Versuche	4,8 (Mittelw.); 6,7 (10) (höchster gefund. Wert)
	Neugeborene bis zu 72 Stunden
Eigene Versuche	7,4 (7,8) (Mittelw.); 10 (14) (höchster gefund. Wert)

Diese Gegenüberstellung der Normalwerte aus den Untersuchungen verschiedener Autoren deutet darauf hin, daß zwar die physiologische Schwankungsbreite gering ist, sich aber auf keinen starren Grenzwert festlegen läßt. Diese Tatsache ist allein schon in der Natur der Bromsulphaleinprobe begründet.

DOST (11) konnte an Hand von Beispielen sowohl bei der Nierenfunktionsprüfung mit p-Aminohippursäure als auch bei der Leberfunktionsprobe mit Bromsulphalein nachweisen, daß man die Ergebnisse der BS-Halbwertszeit als Zeit-Clearance von Kindern und Erwachsenen ohne Umrechnung unmittelbar vergleichen kann, während dies bei der Volumen-Clearance und bei Retentionswerten nicht ohne weiteres möglich ist. In seinen Erläuterungen dazu stellte er fest, daß die unterschiedliche Körpermasse der Erwachsenen im Verhältnis zu Kindern auf die Berechnung der Eliminierungskonstanten (= Clearance-Koeffizienten) ohne Einfluß ist.

Die Leberfunktionsprüfung beim ausgetragenen Neugeborenen mit dem BS-Test wurde meines Wissens bisher nur in einzelnen Fällen durchgeführt, so daß es nicht möglich ist, in dieser Versuchsgruppe Vergleiche mit anderen Untersuchungsreihen anzustellen. Ausgehend von den eigenen Untersuchungen läßt sich feststellen, daß die Ausscheidung des Bromsulphaleins durch die Leber in den ersten Lebenstagen sichtlich verzögert ist. Mit zunehmendem Alter tritt jedoch bald eine deutliche Funktionsverbesserung der Leber ein, wie dies aus den Mittelwerten der Ausscheidungsgeraden in Abb. 11 und den durchschnittlichen Halbwertszeiten in Abb. 12 zu erkennen ist. Desgleichen wird daraus ersichtlich, daß die Leberausscheidungsfähigkeit der Neugeborenen vom 6. Tage ab die der Erwachsenen sogar übertrifft. Eine Ausnahme davon bilden 3 Versuche aus Tabelle 2 und 3 (Journal Nr. 653, 350, 543), bei denen zur Zeit der Probe noch nicht alle Reifezeichen vorhanden waren. Die Halbwertszeiten dieser Probanden weichen deutlich ab von denen der übrigen Versuche innerhalb ihrer Alters-

gruppe. Die Ergebnisse weisen auf eine verminderte Ausscheidungsfähigkeit für Bromsulphalein hin. Da in diesen Versuchsreihen die Normalwerte für reife Neugeborene ermittelt werden sollten, wurden diese 3 Versuche bei der Berechnung des Mittel- und Höchstwertes nur bedingt berücksichtigt und daher in Tab. 5 in Klammern aufgeführt.

OBRINSKY (29) konnte aus seinen Ergebnissen bei Frühgeborenen folgern und an dem Beispiel eines Neugeborenen beweisen, daß die Verbesserung der Lebertätigkeit bei normalen Neugeborenen rascher vor sich geht als bei Frühgeborenen.

YUDKIN, GELLIS u. LAPPEN (39) fanden bei ausgetragenen Neugeborenen bis zu 4 Tagen ebenfalls eine verzögerte Ausscheidung von Bromsulphalein.

Um die geänderten Leberfunktionen bei Neugeborenen zu erklären, erscheint es notwendig, alle Einzelheiten des Ausscheidungsmechanismus für Bromsulphalein sich vor Augen zu führen, wobei in der Hauptsache die Leberblutzirkulation und die Wirksamkeit der Ausscheidung von Bromsulphalein in die Galle durch die Tätigkeit der Leberparenchymzellen zu berücksichtigen ist.

Bei einem Test, der die Klärung des Blutes von einem Farbstoff durch die Leber zur Grundlage hat, ist die Durchblutung der Leber natürlich von großer Bedeutung. Selbst geringe Veränderungen der Leberdurchströmung, wie sie unter aufrechter Körperhaltung, nach körperlicher Inanspruchnahme und im Fieber auftreten, können eine Änderung der Eliminierungsgeschwindigkeit zur Folge haben, was BRADLEY u. CULBERTSON (5) an Lebergesunden nachweisen konnten. Auch unter pathologischen Bedingungen, insbesondere bei kardialer Stauung, sind daher veränderte BS-Werte zu erwarten. Es wäre somit möglich, daß die langsamere Ausscheidung in den ersten Lebenstagen eine Folge der Leberdurchblutung ist.

Die Größe des Leberblutumlauftes wird einerseits bestimmt durch das Angebot von Blut aus dem Gesamtkreislauf, andererseits durch die Blutmenge, die die Leber pro Zeiteinheit durchzuschleusen vermag. Es ist wohl unwahrscheinlich, daß eine verzögerte Ausscheidung, beruhend auf einem verminderten Angebot von Blut an die Leber, noch mehrere Tage anhält, da die hepale Blutzirkulation durch den Schluß des Ductus venosus unmittelbar nach der Geburt voll einsetzt. Einleuchtender ist jedoch, daß eine Verbesserung der zirkulatorischen Verhältnisse in den ersten Lebenstagen im Kreislauf der Leber selbst vorliegt, die dadurch gegeben ist, daß die zunehmende Funktionstüchtigkeit der Parenchymzellen und der Leberkapillaren zu einem größeren Blutvolumen in den Sinusoiden führt. Daraus kann es ohne Zweifel zu einer rascheren Farbstoffausscheidung kommen. Die Funktionsverbesserung der Leber in den ersten Lebenstagen kann daher als ein Reifungsvorgang angesehen werden. Auf ähnliche Weise versuchte OBRINSKY (29) die fortschreitende Entwicklung der Lebertätigkeit bei Frühgeborenen zu erklären. Er nimmt an, daß die ständig wachsende Zahl der Leberkapillaren mit dem zunehmenden foetalen Alter die Ursache der Durchblutungsverbesserung sei. Aus seinen Ausscheidungskurven und Retentionswerten kann man entnehmen, daß der Reifegrad der Leber bei Frühgeborenen im Verhältnis zu ausgetragenen Kindern in den ersten Lebens-

tagen noch wesentlich schlechter ist und erst um vieles später zur Norm gelangt. In einem verhältnismäßig geringeren Grade zeigen dies auch einige eigene Versuche aus Tab. 2 und-3.

In Übereinstimmung mit unseren Versuchen fanden KAHTIO (19), VOGT u. STEHR (36) bei allen über 14 Tage alten Neugeborenen eine im Vergleich zum Erwachsenen beschleunigte Ausscheidung von Bromsulphalein. VOGT u. STEHR (36) erklären das verhältnismäßig schnelle Verschwinden des Bromsulphaleins aus dem Blut bei lebergesunden Neugeborenen dadurch, daß der Anteil der zirkulierenden Blutmenge, der in der Zeiteinheit die Leber passiert, beim Neugeborenen nach Ablauf einiger Tage wesentlich größer ist als beim Erwachsenen. In ihrer Begründung verweisen sie auf die Tatsache, daß der Säugling auf das Körpergewicht bezogen ein größeres Herzminutenvolumen und Lebergewicht besitzt als der Erwachsene.

3. Erörterungen über die Aetiologie des physiologischen Icterus neonatorum im Zusammenhang mit den eigenen Untersuchungen.

Rund 80 % aller Neugeborenen weisen das Symptom eines Ikterus auf. Da wahrnehmbare Störungen des Allgemeinbefindens hierbei fehlen und sich eine Behandlung dieser Erscheinung im allgemeinen erübrigt, hat es sich eingebürgert, von einem physiologischen Icterus neonatorum zu sprechen. Die Aetiologie des Neugeborenen-Ikterus ist jedoch immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Auseinandersetzungen. Im wesentlichen stehen sich zwei verschiedene Theorien gegenüber, von denen die eine eine ausschließlich haematogene Ursache in den Vordergrund ihrer Betrachtung stellt, während eine Gruppe anderer Autoren hepatogenen ursächlichen Faktoren Bedeutung beimißt.

Vertreter ersterer These sind GOLDBLOOM, GOTTLIEB (14) sowie ANSELMINO u. HOFFMANN (2). Sie beziehen sich hierbei auf gasanalytische Untersuchungsergebnisse des Nabelschnurblutes, wie sie von HASELHORST u. STROMBERGER erhoben wurden und welche für den intrauterinen Zustand der Frucht das Vorliegen eines Sauerstoffmangels postulieren. Die bessere Sauerstoffversorgung der postnatalen Lungenatmung sollte die physiologische fetale Polyglobulie überflüssig machen, so daß es im Verlaufe einer sogenannten "Reaklimatisation" zu verstärktem Blutabbau, Hyperbilirubinämie und letztlich zu physiologischem Neugeborenen-Ikterus kommen würde.

Dieser Ansicht widersprechen jedoch die Untersuchungsergebnisse von AMANTEA (1) sowie BETKE (4), welche ein abweichendes Verhalten des fetalén Hämoglobins gegenüber Sauerstoff, eine differente Kristallstruktur und einen anders gearteten Aminosäuregehalt feststellen konnten. Ebenso wurden die hämatologischen Daten zur Zeit der Geburt von VAHLQUIST (35) einer kritischen Korrektur unterzogen. SEELEMANN (32) u. MOLLISON (26) konnten die uneingeschränkte Lebensdauer der Neugeborenen-Erythrozyten im Vergleich zu denen der Erwachsenen über einen Zeitraum von

100 - 120 Tagen verfolgen. All diese Tatsachen stellen letztlich Einwände gegen die Theorie des ausschließlich haematogenen Icterus neonatorum, der auf einem überstürzten Blutzerfall beruhen soll, dar.

Unter diesen Umständen gewannen die schon 1913 von YLPPÖ (38) erhobenen Befunde erneut an Bedeutung und die Theorie einer hepatogenen Icterusbildung beim Neugeborenen rückte erneut in den Vordergrund des Interesses. In der Zwischenzeit weiterentwickelte Methoden zur Funktionsprüfung des Leberorgans wurden nunmehr zur Klärung dieser Fragestellung herangezogen. MARTIUS (24) versuchte durch Aufstellung von Elektrophorese-Diagrammen während der Neugeborenen-Zeit eine Leberinsuffizienz nachzuweisen, indem er zur Zeit des Icterus die Eiweißfraktionen kontrollierte. Diese Versuche, wie die anderer Autoren ergaben zunächst jedoch keinen einwandfreien Hinweis auf eine Leberminderleistung. Demgegenüber fand JOPPICH (17) einen deutlichen Anstieg des Gallensäuregehaltes des Blutes nach der Geburt und zog daraus den Schluß einer Leberinsuffizienz des Neugeborenen. SCHÄFER u.a. (34) hatten kurz zuvor durch Bilirubinbelastung eine exkretorische Minderleistung der Leber des Neugeborenen beweisen können.

So kann kein Zweifel mehr daran bestehen, daß die Leber in der Neugeborenenzeit eine passagäre Leistungsschwäche aufweist, wenn diese auch nicht alle Funktionen in gleicher Weise betrifft. Jedenfalls besteht sie für die im Zusammenhang mit dem physiologischen Icterus neonatorum besonders interessierende Teilfunktion, die Ausscheidung von Gallenfarbstoffen. Die Galle wird somit, wie YLPPÖ schreibt, infolge einer Ausscheidungsschwäche der Leber nicht in den Darm, sondern in die Blutbahn abgegeben.

Eine Insuffizienz der Leber in den ersten Lebenstagen konnten auch wir in unseren Untersuchungen mit dem BS-Test nachweisen. Für den Nachweis einer solchen Leberminderleistung schien uns gerade der BS-Test sehr geeignet, da im Hinblick auf den Ausscheidungsmechanismus zwischen Bilirubin und Bromsulphalein gleiche Voraussetzungen gegeben sind. MENDELLOFF u. Mitarbeiter (25) haben versucht, die Beziehungen von Bilirubin und Bromsulphalein experimentell an normalen Erwachsenen und an Versuchstieren nachzuweisen, indem sie Bilirubin und Bromsulphalein gleichzeitig injizierten. Dadurch wurde der Charakter der Bromsulphalein-Ausscheidung nicht wesentlich verändert.

CANTAROW u.a. (7) glauben, daß, während beide durch den gleichen Mechanismus ausgeschieden werden, Bromsulphalein bevorzugt eliminiert wird, wenn sie gleichzeitig injiziert werden. Die Konkurrenz beider Stoffe bei gleichzeitiger Injektion wird von mehreren Autoren bestätigt. Ebenso sind sie sich darüber einig, daß Bromsulphalein und Bilirubin im Blut an Protein gebunden sind.

Man kann es somit als hinreichend erwiesen betrachten, daß beim Neugeborenen in den ersten Lebenstagen eine verminderte Ausscheidungsfunktion der Leber für Gallenfarbstoffe besteht, wodurch die Ansicht über die hepatogene Entstehung des Icterus neonatorum unterstrichen wird. Das Symptom des Icterus beim Neugeborenen kann daher als eine Folgeerscheinung einer Leistungsschwäche der Leber angesehen werden.

Während des intrauterinen Lebens besorgt die Placenta die Bilirubin-Aus-

scheidung. Mit dem Fortfall der Placenta im Moment der Geburt muß dann die noch unreife Leber die gesamte Ausscheidung des Bilirubins übernehmen. Ihre in diesem Lebensalter bestehende Leistungsschwäche läßt schließlich den Icterus neonatorum manifest werden.

In den eigenen Versuchen konnten wir weiterhin eine fortschreitende Funktionsverbesserung der Leber nach dem 3. Lebenstag beobachten - einen Vorgang, den wir als Reifung bezeichnen möchten.

Für die Beurteilung der Ergebnisse der BS-Probe im Neugeborenen-Alter ist es aber wichtig zu wissen, daß diese Reifung bereits einsetzt zu einer Zeit, in der der Icterus erst auftritt. Die Leistungsschwäche der Leber geht also dem Symptom des Icterus voraus. Damit ist es auch zu erklären, daß verschiedene Autoren bei ihren Untersuchungen mit der BS-Clearance zur Zeit des Bestehens des Icterus neonatorum keine Zusammenhänge zwischen den Ausscheidungswerten und der Stärke des Icterus finden konnten. Bei einem Vergleich der Ausscheidungswerte in den ersten 3 Lebenstagen mit der Schwere des Icterus ist, wie Tab. 6 zeigt, ohne weiteres eine solche Abhängigkeit der Schwere des Icterus von dem Grad der Ausscheidungsschwäche zu erkennen.

Tab. 6

Journal-Nr.	Zeitpunkt d. Testes p. p. in Std.	Halb- werts- zeit	Icterus Dauer	Stärke des Icterus
348	11	10,0	4. -9. Tag	stark
377	18	9,2	5. -10 Tag	stark
604	50	9,2	3. -9. Tag	stark
703	24	8,1	4. -11. Tag	stark
641	34	9,6	4. -9. Tag	mittelstark
344	26	8,6	3. -6. Tag	mittelstark
617	66	8,3	3. -6. Tag	mittelstark
369	24	7,6	4. -6. Tag	mittelstark
382	19	7,6	5. -7. Tag	mittelstark
623	20	6,4	4. -5. Tag	mittelstark
647	40	4,2	5. -9. Tag	mittelstark
364	17	3,7	5. Tag	kaum bemerkbar
697	43	3,3	3. -4. Tag	kaum bemerkbar

Zusammenfassend kann man also sagen, daß es sich beim physiologischen Icterus neonatorum um einen Folgezustand einer Ausscheidungsschwäche der Leber für Gallenfarbstoffe handelt, die sich in dem Moment klinisch manifestiert, in dem alle Stoffwechselvorgänge, die bis dahin der mütterliche Organismus für die Frucht geleistet hat, sowie ein Teil der Ausscheidungsaufgaben der Placenta der Leber zufallen. Der physiologische Icterus neonatorum ist damit also ein echtes Adaptionssymptom, eine Folge der Umstellung der Frucht vom intrauterinen zum extrauterinen Leben

auf der Basis einer den vermehrt an sie gestellten Anforderungen nicht gewachsenen Leber (MARTIUS) (24).

F. Zusammenfassung

Die Leberfunktion von gesunden ausgetragenen Neugeborenen wurde mit dem BS-Test nach dem Halbwertszeit-Verfahren geprüft. Bei der Durchführung der Probe hielten wir uns an die Mikromethode von HOFMANN u. OETTEL. Zur Erzielung von Vergleichswerten wurden 4 gesunde Erwachsene nach demselben Verfahren getestet.

Die Neugeborenen bis zum Alter von 3 Tagen zeigten gegenüber den anderen Versuchsgruppen eine deutlich verzögerte Ausscheidung von Bromsulphalein aus dem Blut. Bei Neugeborenen im Alter von 6 Tagen konnten wir demgegenüber bereits eine sichtliche Verbesserung des Leberausscheidungsvermögens feststellen. Diese fortschreitende Entwicklung der Leberfunktion in den ersten Lebenstagen wird als Reifung angesehen.

Neugeborene im Alter von 6 bis 19 Tagen zeigten gegenüber den Erwachsenen eine beschleunigte Ausscheidung von Bromsulphalein.

Es wurden die verschiedenen Methoden für die Auswertung des BS-Testes einer kritischen Betrachtung unterzogen.

Abschließend wurde versucht, an Hand der Untersuchungsergebnisse die hepatogene Pathogenese des Icterus neonatorum zu erklären,

G. Literaturverzeichnis

1. Amantea.: Arch. Fisiol. 21, 107 (1923)
2. Anselmino, Hoffmann: Arch. Gyn. 143, 477 (1931)
3. Bennhold, H., Ott, H., Wiech, Nr.: Dtsch. Med. Wschr. 75, 11 (1950)
4. Betke: Klin. Wschr. 573 (1953)
5. Bradley, S.E., Culbertson, I.W., Wilkins, R.W., Ingelfinger, F.J.: Amer. J. Clin. Invest. 26, 1178 (1947)
6. Braun, G., Mex, A., Pezold, F.A.:
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 200, 520 (1953)
7. Cantarow, A., Wirts, C.W., Snape, W.J., Miller, L.:
Amer. J. Physiol. 154, 211 (1948)
8. Cohn, C., Levine, R., Streicher, D.:
Amer. J. Physiol. 150, 299 (1947)
9. Dost, F.H., Goetze, T.: Mschr. f. Kinderhk. 104, 22 (1956)
10. Dost, F.H., Goetze, T.: Mschr. f. Kinderhk. 102, 219 (1954)
11. Dost, F.H., Klin. Wschr. 27, 257 (1949)
12. Frey, E.: Dtsch. Med. Wschr. 78, 1622 (1953)
13. Gaebler, O.H.: Amer. J. Clin. Path. 15, 452 (1954)
14. Goldbloom u. Gottlieb: Amer. J. Dis. Childr. 38, 57 (1929)
15. Haselhorst u. Stromberger: Z. Geburtsh. 98, 49 (1930)
16. Hofmann, H. Th., Oettel, H.: Ärztl. Wschr. Berlin, 9, 965 (1954)
17. Joppich: Mschr. Kinderhk. 101, 51 (1953)
18. Kakizaki, Y., Sato, Y.: Tohoku I. Exper. Med. 56, 319 (1952)
19. Kauthio, I.: Ann. Med. exp. Biol. fenn. 28,
Suppl. 5, 6 (1950)
20. Kessel, M., Körtge, P., Pezold, F. A.: Arch. exper. Path. Pharmac.,
Leipzig 223, 127 (1954)
21. Klein, R. I., Levinson, S. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 31,
179 (1931)
22. Lavers, G. D., Cole, W. H. Keeton, R. W., Gephardt, N. C., Dyniewicz,
J. N.: J. Labor. Clin. Med. 34, 965 (1949)
23. Mac Donald, D.: Surg. etc. 69, 70 (1939)
24. Martius: Vortrag vor der Hohen Med. Fak.
der Univ. München, Nov. 1955

25. Mendeloff, A.I., Kramer, P., Ingelfinger, F.J., Bradley, S.E.:
Gastroentologie 13, 222 (1949)
26. Mollison, Veall, Cutbush: Arch.Dis.Childr. 25, 242 (1950)
27. Moses, C., Critchfield, F.H., Thomas, T.B.:
I.Laborat.Clin.Med., S.Louis 33,
448 (1948)
28. Nordio: La Pedriatria LXII, 3 (1954)
29. Obrinsky, W., Denley, M.L., Brauer, R.W.:
Pediatrics 9, 421 (1952)
30. Pantlen, H., Ruppel, W.: Münch.Med.Wschr. 96, 706 (1954)
31. Rosenthal, S.M., White, E.C.: J.A.M.A. 84, 1112 (1925)
32. Seelemann: Klin.Wschr. 33, 647 (1955)
33. Siede, W., Schneider, H.: Klin.Wschr. 32, 18 (1954)
34. Schäfer: Mschr.Kinderhkd. 98, 154 (1951)
35. Vahlquist: Act.paediatr. (Stockh.) 28,
Suppl. 5 (1941)
36. Vogt, D., Stehr, K.: Med.Mschr. 10, 154 (1956)
37. Wachsmuth, R.: Med.Mschr. 9, 296 (1955)
38. Ylppö: Z.Kinderhk. 9, 208 (1913)
39. Yudkin, S., Gellis, S.S., Lappen, F.:
Arch.Dis.Childhood 24, 12 (1949)

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen
Herrn Privat-Dozent Dr. G. MARTIUS
für die Überlassung des Themas und für seine freundliche
Unterstützung sowie für seine wertvollen Anregungen und
Hinweise recht herzlich zu danken.

Lebenslauf

Am 27.8.1929 wurde ich als Sohn des Sägewerkbesitzers Hans Fackler und seiner Ehefrau Rosa, geb. Ehteler, in Warmisried, Kreis Mindelheim (Schwaben) geboren.

Ich besuchte die Oberschule in Mindelheim und Oberstdorf im Allgäu. 1949 legte ich in Oberstdorf die Reifeprüfung ab.

1952/53 begann ich an der Universität in München das Medizinstudium, wo ich auch 1955 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

